

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОГО СОВЕТА Д 212.217.05, СОЗДАННОГО НА
БАЗЕ ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО УЧРЕЖДЕНИЯ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «САМАРСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА НАУКИ
И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РФ ПО ДИССЕРТАЦИИ НА СОИСКАНИЕ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК

аттестационное дело № _____

решение диссертационного совета от 17 декабря 2019 г № 10
о присуждении Резникову Александру Николаевичу, гражданину Российской Федерации,
ученой степени доктора химических наук.

Диссертация «Синтез нерацемических полифункциональных субстратов на основе
реакций СН-кислот с нитроалканами, катализируемых комплексами переходных металлов»
по специальности 02.00.03 – Органическая химия принята к защите 13.09.2019, протокол
№2, диссертационным советом Д 212.217.05, созданным на базе федерального
государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального
образования «Самарский государственный технический университет» Министерства науки
и высшего образования РФ, 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, 244, приказ №105/нк
от 11.04.2012 г.

Соискатель Резников Александр Николаевич, 1973 года рождения, диссертацию на
соискание ученой степени кандидата химических наук «Исследование гидросилирирования
олефинов и кетонов в присутствии комплексов Pt, Pd, Rh с новыми фосфор- и
серосодержащими лигандами» защитил в 2000 году в диссертационном совете, созданном
на базе Санкт-Петербургского государственного технологического института (технического
университета). Работает доцентом кафедры «Органическая химия» ФГБОУ ВО «Самарский
государственный технический университет» Министерства науки и высшего образования
РФ. **Диссертация выполнена** на кафедре «Органическая химия» ФГБОУ ВО «Самарский
государственный технический университет» Минобрнауки РФ.

Научный консультант – д.х.н., профессор Климочкин Юрий Николаевич, ФГБОУ
ВО «Самарский государственный технический университет», кафедра «Органическая
химия», заведующий кафедрой.

Официальные оппоненты:

Злотин Сергей Григорьевич, д.х.н., профессор, ФГБУН «Институт органической
химии им. Н.Д. Зелинского РАН», лаборатория тонкого органического синтеза им. И.Н.

Назарова, заведующий лабораторией.

Боярский Вадим Павлович, д.х.н., доцент, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», кафедра физической органической химии, профессор кафедры.

Гаврилов Константин Николаевич, д.х.н., профессор, ФГБОУ ВО «Рязанский государственный университет им. С.А. Есенина», кафедра химии, заведующий кафедрой
дали положительные отзывы на диссертацию.

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», г. Москва, в своем положительном заключении, подписанным Белецкой Ириной Петровной, академиком РАН, д.х.н., профессором кафедры органической химии и Авериным Алексеем Дмитриевичем, д.х.н., ведущим научным сотрудником кафедры органической химии и утвержденном проректором - начальником Управления научной политики и организации научных исследований Федяниным Андреем Анатольевичем, указала, что по **своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований и практической значимости полученных результатов** диссертационная работа **полностью соответствует п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней»**, утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (в ред. Постановления Правительства РФ от 21 апреля 2016 г. № 335), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора химических наук, а ее автор, Резников А.Н., заслуживает присуждения ученой степени доктора химических наук по специальности 02.00.03 – «Органическая химия». Сформулированы рекомендации по использованию научных результатов диссертации.

Соискатель имеет 94 опубликованные работы, в том числе по теме диссертации 44 работы; опубликованных в рецензируемых научных изданиях – 17; патентов РФ -7; работ, опубликованных в трудах международных и всероссийских конференций - 20. В работах, опубликованных в соавторстве, соискателю лично принадлежит проведение обзора литературы, предварительных расчетов, экспериментального исследования, анализа полученных данных. Постановка задачи и обсуждение результатов выполнено совместно с соавторами. Суммарный объем опубликованного материала составляет 22.61 п.л. Основные работы, опубликованные в рецензируемых научных изданиях:

1. Reznikov A.N., Sibiryakova A.E., Baimuratov M.R., Golovin E.V., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. Synthesis of non-racemic 4-nitro-2-sulfonylbutan-1-ones via Ni(II)-catalyzed asymmetric Michael reaction of β -ketosulfones // Beilstein J. Org. Chem. 2019. V. 15. P. 1289-1297. 0,56/0,25 п.л.

2. Sibiryakova A.E., Shiryaev V.A., Reznikov A.N., Kabanova A.A., Klimochkin Yu.N. Asymmetric Synthesis of Adamantyl GABA Analogues // Synthesis. 2019. V. 51. N 2. P. 463-469. 0,44/0,22 п.л.

3. Reznikov A.N., Kapranov L.E., Ivankina V.V., Sibiryakova A.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. Nitroalkenes in the Ni(II) catalyzed asymmetric Michael addition. Convenient route to the key intermediate of brivaracetam // Helv. Chim. Acta. 2018. V. 101. N 12. e1800170. 0,88/0,44 п.л.

4. Reznikov A.N., Sybiryakova A.E., Rybakov V.B., Klimochkin Yu.N. Asymmetric Michael additions of a β -oxophosphonate to nitroalkenes in the presence of chiral nickel complexes // Tetrahedron: Asymmetry. 2015. V. 26. N 18 - 19. P. 1050-1057. 0,5/0,2 п.л.

На диссертацию и автореферат поступило 10 положительных отзывов.

1. Отзыв ведущей организации. Замечания: 1) На стр. 12 вместо фразы "по отношению к другим металлам", очевидно, следует читать "по отношению к другим лигандам". 2). В обзоре литературы не следовало столь мелко подразделять материал на множество подпунктов. Не всегда приводятся данные о выходах продуктов присоединения. 3) На стр. 105 употребляется выражение "оксидативная устойчивость". Для органической химии лучше использовать более привычный термин "окислительная". 4) В табл. 2.9 для многих продуктов указано образование двух диастереомеров в определенных соотношениях, однако для энантиомерного избытка приведено одно значение. К какому диастереомеру относится энантиомерный избыток. 5) На стр. 160 не совсем ясна фраза про получение двух или трех из возможных восьми "стереоизомеров" в реакциях кетосульфоксидов **132** с нитrostиролом **54**. Судя по дальнейшему контексту, речь идет о диастереомерах, которых, действительно, может получиться и 2, и даже 3. 7) На стр. 172 и 173 имеются опечатки, когда речь идет о соединениях **106** и **107**. 8) В экспериментальной части указаны выходы веществ в процентах, но не указаны в граммах. Кроме того, возникает вопрос, почему ряд соединений охарактеризован неполно. В некоторых случаях отсутствуют спектры ЯМР ^1H при наличии иногда спектров ЯМР ^{13}C , для нескольких соединений нет ни данных масс-спектров, ни элементного анализа.

2. Отзыв официального оппонента д.х.н., профессора С.Г. Злотина. Замечания: 1)

Литературный обзор не имеет названия, что, в определенной степени, лишает его цельности. 2) Независимая нумерация соединений в литературном обзоре и обсуждении результатов не всегда удобна читателю. Ряд лигандов также имеют различные номера в первой и второй главах. 3) Квантово-химические расчеты энергий переходного состояния катализических реакций проводились для модельного катализатора, содержащего N,N'-диметил-2,3-диаминобутан в качестве хирального лиганда. Однако, этот лиганд сильно отличается по объему и геометрии от N,N'-дибензил-1,2-диаминоциклогексана, используемого в экспериментах. Поэтому предсказательная сила таких расчетов весьма сомнительна. 4) На схемах 2.1, 2.3 и 2.4 связи N-R обозначены клиновидными стереохимическими символами, хотя ни один из атомов, которые они связывают, не является стереогенным. Кроме того, непонятно, почему стерические препятствия подходу нитроолефина с *Si*-стороны создает аминогруппа катализатора, расположенная под плоскостью рисунка. 5) Заключение об абсолютной конфигурации производных 4-нитропиперидин-2-она **260-264** сделано на основании квантово-химических расчетов и носит вероятностный характер. Имел смысл подтвердить данные расчетов РСА. 6) Непредельные электрофильные субстраты реакций Михаэля названы в диссертации нитроалкенами. Правильнее было бы использовать термин "нитроолефины".

3. Отзыв официального оппонента д.х.н., доцента, профессора В.П. Боярского.

Замечания: 1) И в обзоре литературы, и в обсуждении результатов много внимания уделено влиянию нековалентных взаимодействий на конформации лигандов в комплексах и на стабильность тех или иных переходных состояний. При этом автор учитывает только такие классические нековалентные взаимодействия, как водородные связи. В то же время в последние десятилетия было обнаружено значительное количество других видов нековалентных взаимодействий. Рассматривалось ли автором (или упоминалось ли в литературе) наличие в исследуемых системах таких взаимодействий? 2) В ряде случаев в работе были использованы комплексы на основе обоих энантиомеров, но в разных реакциях. Делались ли попытки сравнения каталитической активности комплексов на основе энантиомерных лигандов в одних и тех же условиях? 3) Каковы оптимальные условия для проведения реакции присоединения диэтилмалоната к алифатическим нитроалкенам? Предпринимались ли попытки исследовать проведение катализируемого комплексом никеля присоединения диэтилмалоната к ω -нитростиролу в других

растворителях, отличных от толуола? Нельзя ли заменить CCl_4 на менее токсичный галогенорганический растворитель? 4) Одним из синтезированных автором хиральных лигандов стал дибензилбициклооктандиамин (**L15**). Было бы проще и дешевле вместо него получить бициклогептановую систему. Предпринималась ли такая попытка, или бициклогептановая система в данном случае принципиально не подходит в качестве лиганда? 5) Есть ряд недостатков в оформлении работы.

4. Отзыв официального оппонента д.х.н., профессора К.Н. Гаврилова. Замечания:

1) Предложенные в работе катализитические композиции потенциально способны к многоразовому использованию. Однако нет сведений о попытках диссертанта развить это многообещающее направление. 2) Не стоило приводить в диссертации подробные методики синтеза хорошо известных соединений. Можно было ограничиться соответствующими ссылками. 3) В работе использовались известные лиганды **L16** и **L17**. Не ясно, почему не нашел применения родственный им (*S*)-2-[(*N*-фениламино)метил]пирролидин (лиганд **243** в литературном обзоре), более удобно получаемый из недорогой (*S*)-глутаминовой кислоты. 4) В Экспериментальной части не указана марка использовавшегося в работе рентгеновского дифрактометра, а также поляриметра. 5) Диссертацию стоило снабдить копиями ключевых спектров ЯМР и ВЭЖХ-хроматограмм.

5. Отзыв д.х.н., проф. Сульмана М.Г. (Тверской государственный технический университет). Замечания: 1) В связи с чем в работе не использовался метод MP2 при проведении квантово-химических расчетов, особенно при использовании базиса LanL2DZ? 2) Чем обусловлен низкий выход соединения **209**? 3) Возможно ли привести физико-химическое обоснование общей схемы превращения коричного альдегида? Были ли проведены *in situ* исследования для ее подтверждения.

6. Отзыв д.х.н., проф. Тришина Ю.Г. (Санкт-Петербургский государственный университет промышленных технологий и дизайна). Замечание: Следует отметить нераскрытою в работе роль 1,3-дикарбонильных исходных соединений как возможных конкурентных (по отношению к диаминам) лигандов.

7. Отзыв д.х.н., проф. Хуснутдинова Р.И. (ИНК УФИЦ РАН). Без замечаний.

8. Отзыв д.х.н., доцента, в.н.с. Сухорукова А.Ю. (ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН).

Замечание: В автореферате было бы уместным провести количественное сравнение

эффективности разработанных катализитических систем с уже известными в литературе на примере одной-двух модельных реакций.

9. Отзыв к.х.н., в.н.с. Догадиной А.В. (Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)). Без замечаний.

10. Отзыв д.х.н., проф. Пчелинцевой Н.В. (Саратовский национальный исследовательский государственный университет им. Н.Г. Чернышевского). Без замечаний.

Выбор официальных оппонентов и ведущей организации по диссертации проводился из числа специалистов, компетентных в области органической химии и металлокомплексного катализа, обосновывался их публикационной активностью и способностью дать профессиональную оценку новизны и научно-практической значимости рассматриваемого диссертационного исследования.

Диссертационный совет отмечает, что на основании выполненных соискателем исследований:

разработана методология получения полифункциональных органических соединений с одним или несколькими стереоцентрами заданной конфигурации на основе асимметрических реакций СН-кислот с нитроолефинами.

Новых понятий и терминов введено не было.

Теоретическая значимость исследования обоснована тем, что:

1) Проведена оценка реакционной способности различных СН-кислот и электрофильных алkenов в реакции Михаэля, катализируемой комплексами переходных металлов. На основе теоретических и экспериментальных исследований сформулированы критерии способности доноров и акцепторов Михаэля к участию в асимметрической реакции при катализе комплексами с хиральными вицинальными диаминами.

2) Установлено влияние природы металла и лигандного окружения на катализитические свойства комплексов переходных металлов в реакции 1,3-дикарбонильных соединений с нитроолефинами.

3) Впервые показана возможность вовлечения в Ni(II)-катализируемую асимметрическую реакцию Михаэля стерически нагруженных реагентов и субстратов адамантанового ряда.

4) Разработана новая методология получения нерацемических сульфонов и фосфонатов с двумя стереоцентрами на основе энантио- и диастереоселективной реакции

β -кетосульфонов и β -кетофосфонатов с нитроолефинами.

5) Разработана методология получения полизамещенных карбо- и гетероциклов с несколькими смежными стереоцентрами на основе процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений с участием нерацемических аддуктов Михаэля.

Реализация примеров диастереоселективных процессов восстановительной циклизации и каскадных превращений свидетельствует о том, что обеспечение энантио- и диастереоселективности на стадии присоединения по Михаэлю является ключевым при конструировании сложных молекул с несколькими стереоцентрами.

Значение полученных соискателем результатов исследования для практики подтверждается тем, что разработаны новые подходы к синтезу энантиомерно чистых 3-замещенных производных ГАМК и 4-замещенных пирролидин-2-онов, обладающих нейротропной активностью. Технологии синтеза ноотропных препаратов реализованы в промышленном масштабе АО "Олайнфарм" (Латвия); качество полученных нерацемических субстанций соответствует требованиям ICH и Европейской фармакопеи. Получен ряд патентов РФ.

Результаты работы могут быть рекомендованы для использования в таких организациях как Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Институт органического синтеза им. И.Я. Постовского УрО РАН, Иркутский институт химии им. А.Е. Фаворского СО РАН, а также на фармацевтических предприятиях при производстве ноотропных препаратов.

Оценка достоверности результатов исследования выявила:

экспериментальные результаты получены с применением независимых физико-химических методов исследования с использованием комплекса сертифицированного оборудования, включающего ЯМР-спектрометр JEOL NMR ECX 400, хромато-масс-спектрометр Finnigan Trace DSQ, масс-спектрометр высокого разрешения Agilent AccuTOF 6230, автоматический CHNS-анализатор EuroVector EA-3000, комплекс для ВЭЖХ, включающий Waters 2414 Refractive Index Detector; Waters 2487 Dual λ Absorbance Detector; Waters 600 Controller; Waters Delta 600; Waters Reagent Manager, автоматический поляриметр Rudolph Research Analytical, дифрактометр STOE STADI VARI PILATUS-100K.

теория построена на достоверных, воспроизводимых экспериментальных данных и современных методах квантово-химических расчетов и согласуется с общими

теоретическими представлениями органической химии;

использовано сравнение авторских данных с накопленной в литературе информацией об асимметрической реакции Михаэля, катализируемой комплексами металлов с хиральными лигандами;

установлено, что результаты, полученные автором при изучении реакций СН-кислот с нитроолефинами, катализируемых комплексами металлов, а также каскадных превращений с их участием, не противоречат общепринятым теоретическим представлениям органической химии и металлокомплексного катализа.

Личный вклад соискателя состоит в постановке цели и задач исследования, планировании и непосредственном осуществлении экспериментальной работы, изучении и анализе литературных данных, интерпретации и обобщении полученных результатов, подготовке публикаций по выполненной работе, личной апробации результатов исследования.

Результаты работы прошли экспертизу перед опубликованием в научных журналах, и автор обсуждал их на российских и международных конференциях с известными специалистами, работающими в области органической химии и металлокомплексного катализа.

На заседании 17.12.2019 г. диссертационный совет принял решение присудить Резникову Александру Николаевичу ученую степень доктора химических наук за создание научного направления, которое вносит весомый вклад в развитие каталитических методов асимметрического синтеза органических соединений.

При проведении тайного голосования диссертационный совет в количестве 21 человека, из них 7 докторов наук по специальности рассматриваемой диссертации, участвовавших в заседании, из 24 человек, входящих в состав совета проголосовали: за 21, против - нет, недействительных бюллетеней - нет.

Председатель заседания
диссертационного совета



Пимерзин Андрей Алексеевич

Ученый секретарь
диссертационного совета

Ивлева Елена Александровна

17 декабря 2019 г.